



Coordinatore Scientifico

Andrea Piccioli

Estensori

Rodolfo Capanna

Pietro Ruggieri

Raimondo Piana

Domenico Andrea Campanacci

Alberto Di Martino

Primo Andrea Daolio

Andrea Angelini

Giulio Maccauro

Collaboratori

Maria Silvia Spinelli

Michele Boffano

Elena Marini

Daniel A. Müller

Giulia Trovarelli

Revisione metodologica

Emilio Romanini

Revisori

Eduardo Ortiz Cruz

Michele Attilio Rosa

Linee Guida SIOT ed algoritmo di trattamento nelle localizzazioni metastatiche del bacino

Introduzione

Il sistema scheletrico è la terza sede più frequente di localizzazione metastatica dopo fegato e polmone. Le metastasi ossee da carcinoma rappresentano una patologia ad elevato rilievo sociale, per la loro frequenza e per l'impatto sulla prognosi e qualità di vita del paziente oncologico. La loro incidenza è in continuo aumento a causa del prolungamento della vita media, della diagnosi precoce oncologica dovuta alla prevenzione secondaria e per i progressivi miglioramenti dei trattamenti delle neoplasie localizzate ed avanzate. Le diverse modalità di presentazione (in fase terminale o in apparente benessere, singole o multiple, in sedi sottoposte o meno al carico) rende il trattamento delle metastasi ossee complesso e richiede un approccio multidisciplinare.

I principali tumori primitivi ad alto rischio per localizzazione metastatica allo scheletro sono rappresentati da carcinomi, in particolare da prostata, mammella, rene, polmone e tiroide¹⁻³. In Canada e negli USA, circa il 50% dei pazienti con carcinomi invasivi presentano nel corso della loro vita metastasi ossee⁴. L'American Cancer Society, in uno studio relativo alla popolazione degli Stati Uniti nel 2006 e 2007, ha stimato una incidenza di 1,4 milioni di nuovi casi di tumore l'anno^{5,6}, ed in più del 30% dei casi sono state riscontrate lesioni metastatiche a livello osseo^{2,6}. Le lesioni metastatiche interessano più frequentemente il rachide, seguito dal bacino ed ossa lunghe^{7,8}. Nella casistica dell'Istituto Rizzoli sono infatti state registrate 833 metastasi al bacino che rappresentano il 18,8% di tutte le lesioni ossee osservate⁹: 599 (12,6%) in sede iliaca, 80 (1,8%) nell'ischio e 53 (1,2%) nel pube. Le metastasi pelviche divengono sintomatiche tardivamente con dolore, limitazione alla deambulazione o sintomi da compressione endopelvica, mentre più frequentemente vengono diagnosticate durante la stadiazione o il follow-up del paziente oncologico, attraverso la scintigrafia total-body con tecnezio, la tomografia ad emissione di positroni con 19-Fluoro-desossiglucosio (PET) e la tomografia computerizzata (TC).

Numerose sono le strategie attuali a disposizione degli specialisti che trattano lesioni metastatiche ossee del bacino. L'approccio terapeutico per le lesioni del bacino prevede una combinazione di trattamenti locali e sistemici (radioterapia, chemioterapia, altri trattamenti palliativi o sintomatici) ed in tale contesto è importante definire quali pazienti richiedono un intervento chirurgico, con quale tecnica ricostruttiva e con quale tempistica. Obiettivo del presente lavoro è di presentare un algoritmo di trattamento del paziente affetto da metastasi del bacino al fine di agevolare l'iter terapeutico da parte di tutti gli attori del team multidisciplinare, e definire le indicazioni al trattamento chirurgico dei pazienti con malattia metastatica del bacino attraverso un'adeguata revisione della letteratura e l'esperienza di centri di riferimento.

Revisione sistematica della letteratura (fonti e strategia della ricerca, analisi critica degli studi)

È stata condotta una ricerca utilizzando il database Medline nella versione web Pubmed, utilizzando la combinazione "Neoplasm Metastasis" [Mesh] AND "Pelvic Bones" [Mesh] e limitando cronologicamente la ricerca agli ultimi 5 anni. Sono anche state ricercate eventuali altre linee guida e/o conferenze di consenso ripetendo la ricerca su Google e su database dedicati (Sistema Nazionale Linee Guida, Tripdatabase, Clinical Practice Guidelines Database, National Guideline Clearinghouse). Gli articoli sono stati inclusi o esclusi sulla base della coerenza con i quesiti clinici predefiniti e valutati criticamente da membri del panel di esperti. In accordo con gli attuali standard di estensione delle Linee Guida ed in linea con quanto già prodotto a livello nazionale, quando possibile, è stato indicato il livello delle prove di efficacia ed è stata graduata la forza delle raccomandazioni, secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni (Tab. I) messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) ¹⁰⁻¹⁴.

Si prevede un aggiornamento del presente documento a 5 anni dalla data di pubblicazione.

Attuali orientamenti nel trattamento delle metastasi del bacino

Capanna e Campanacci nel 2001, classificando le meta-

stasi degli arti, hanno diviso i pazienti in 4 classi: classe 1, lesioni solitarie in neoplasia a buona prognosi; classe 2, fratture patologiche; classe 3, lesioni osteolitiche a rischio di frattura (impending fracture); classe 4, altre lesioni non altrimenti classificate. Questa classificazione si basa su un approccio multidisciplinare alla malattia metastatica ossea con l'indispensabile interazione di ortopedico, oncologo e radioterapista che devono valutare la spettanza di vita, il tipo e lo stadio di neoplasia, il coinvolgimento viscerale, l'intervallo libero di malattia dalla diagnosi del tumore primitivo, il rischio di frattura patologica, la sensibilità a trattamenti non chirurgici. La stessa classificazione è stata adattata alle metastasi del bacino ¹⁵: classe 1, lesioni solitarie in tumore primitivo a buona prognosi (tiroide follicolare o papillifero, rene, mammella ormonosensibile "long-survivor") o con intervallo libero da malattia maggiore di 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo; classe 2, fratture patologiche nella regione periacetabolare; classe 3, lesioni osteolitiche periacetabolari; classe 4, lesioni osteodensanti diffuse, lesioni osteolitiche o miste in zona 1 o 3, piccole lesioni osteolitiche periacetabolari.

Il trattamento chirurgico della lesione metastatica del bacino dipende dalla combinazione di 3 dati: la classe prognostica (classe 1-4), la zona anatomica coinvolta (zona 1-3) e la quantità di perdita ossea periacetabolare (Tab. II). Secondo la classificazione di Enneking ¹⁶, il cingolo pelvico è suddiviso in quattro regioni differenti: zona 1 (area iliaca), zona 2 (area acetabolare), zona 3 (area ischio-pubica ed ileo-pubica) e zona 4 (sacro). Le zone 1 e 3 sono paragonabili a ossa non soggette a carico ed ossa "spendibili"

Tabella I. Livelli di Evidenza e Forza delle Raccomandazioni secondo CeVEAS.

Livelli di evidenza

- I: Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II: Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III: Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV: Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi.
- V: Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI: Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A: L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare
- B: raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buone qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II. Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata,
- C: ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- D: Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- E: La procedura non è raccomandata. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tabella II. Tipologie di trattamento chirurgico.

Pazienti	Sede lesione	Chirurgia-ricostruzione
CLASSE 1	Zona 1 e 3	Resezione a margini liberi – no ricostruzione
	Zona 2	Resezione margini liberi + Protesi ICE CREAM CONE Protesi composita Protesi anca
CLASSE 2-3	Zona 1-3	Rt + terapie palliative/chirurgia in rari casi
	Zona 2	Harrington tipo I -> curettage cemento protesi anca standard
		Harrington tipo II -> curettage cotili da revisione e protesi anca
		Harrington tipo III -> curettage/ cotile da revisione/armatura con fili K sec Harrington/protesi anca standard
		Harrington tipo IV -> resezione Protesi Lumic/McMinn Protesi composita
CLASSE 4	Terapie non chirurgiche Tecniche mini-invasive: crioterapia/radiofrequenza/ elettrochemioterapia/acetaboplastica	

degli arti e del tronco (clavicola, sterno, perone). Lesioni metastatiche nelle zone 1 e 3, anche se osteolitiche multiple, non compromettono la stabilità meccanica dell’anello pelvico e vengono indirizzate ad un trattamento chemio-radioterapico. La regione periacetabolare rappresenta invece una importante zona di carico, dove una lesione metastatica è in grado di determinare una notevole limitazione funzionale. Il grado di interessamento e della perdita ossea periacetabolare è determinante per stabilire l’approccio terapeutico ed eventualmente il tipo di intervento chirurgico.

Un valido strumento per indicare la distruzione acetabolare è la classificazione di Harrington ¹⁷ in quattro gruppi:

- Harrington I. Interessamento minimo dell’acetabolo in sede subcondrale con integrità delle pareti mediale e superiore;
- Harrington II. Assenza della parete mediale dell’acetabolo, ma conservate la parte superiore (tetto) e la parete laterale;
- Harrington III. Osteolisi estesa che interessa non solo la parete mediale, ma anche il tetto ed il bordo laterale

dell’acetabolo. Nella maggior parte dei pazienti anche la parte inferiore è funzionalmente inesistente;

- Harrington IV. Collasso acetabolare. Ricostruzione solo tramite resezione.

Oltre alla classificazione di Harrington ¹⁷ in quattro gruppi, un altro sistema classificativo è rappresentato dalla “Metastatic acetabular classification” (MAC) che descrive 4 tipi di interessamento acetabolare ¹⁸:

- Type 1, tetto acetabolare;
- Type 2, parete mediale;
- Type 3, singola colonna posteriore o anteriore;
- Type 4, entrambe le colonne acetabolari.

Algoritmo di trattamento multidisciplinare delle metastasi ossee periacetabolari del bacino

Come già proposto dalla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ^{10 19}, è stato realizzato un algoritmo di trattamento multidisciplinare schematizzato sotto forma di

flowchart a domande consequenziali con risposta affermativa o negativa (Fig. 1). L'algoritmo nasce con la finalità di standardizzare il processo diagnostico-terapeutico dell'ortopedico che approccia il paziente con metastasi periacetabolare del bacino, e prende in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica: 1) le caratteristiche biologiche come l'aspettativa di sopravvivenza (tipo di tumore primitivo), l'estensione della malattia (lesione unica o multipla), le condizioni generali del paziente (performance status) e l'intervallo libero da malattia. 2) Le caratteristiche biomeccaniche: presenza o rischio di frattura patologica (sede e dimensioni della lesione; tipo di lesione litica o addensante). 3) La sensibilità prevista alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, ecc.).

L'algoritmo di trattamento parte dal riscontro di una lesione ossea localizzata al bacino in sede periacetabolare. È necessario procedere alla stadiazione della malattia con TC total body e scintigrafia ossea total body o PET-TC con FDG per avere un quadro completo dell'estensione di malattia²⁰. Le rx servono nella pianificazione chirurgica, e permettono di valutare l'integrità della colonna anteriore, della colonna posteriore, del tetto e della lamina quadrilatera dell'area acetabolare. Si consiglia inoltre una valu-

tazione radiografica dell'intero femore. La Tc del bacino è indispensabile per valutare il tipo di lesione, osteolitica o osteoaddensante o mista ed il grado della distruzione ossea. La ricostruzione tridimensionale può contribuire a definire con maggiore precisione l'entità della distruzione ossea e la qualità e quantità di osso disponibile per l'eventuale fissazione²¹. La Tc a strato sottile (cioè 0,6 mm) consente una risoluzione eccellente dell'acetabolo e può essere utilizzata per generare un modello 3D a grandezza naturale del bacino, al fine di facilitare la comunicazione con il paziente, di studiare le aree di distruzione patologica e per l'eventuale pianificazione chirurgica²². La RM del bacino permette di evidenziare con cura l'estensione delle lesioni permeative (non osteolitiche) e fornisce importanti informazioni sull'eventuale estensione nei tessuti molli²³.

Domanda: la lesione è solitaria?

Il razionale della prima domanda è da ricercare nel fatto che più frequentemente un paziente oncologico con lesione periacetabolare del bacino, presenta un interessamento diffuso di più sedi ossee. In tal caso il paziente può essere indirizzato dall'algoritmo all'iter di trattamento non chirurgico, in caso di lesione osteoaddensante, o al trattamento chirurgico, in caso di lesione osteolitica e dolente o non sensibile alle terapie non chirurgiche. Nel caso in cui si riscontri una lesione periacetabolare solitaria in paziente con anamnesi oncologica negativa, occorre tenere presente che una metastasi solitaria del bacino è riscontrata solo nel 5% dei pazienti metastatici alla diagnosi²⁴. Il quadro è reso più complesso dalle possibili diagnosi differenziali con tumori primitivi della pelvi.

Domanda: il paziente ha una anamnesi positiva per patologia oncologica?

Quando l'anamnesi del paziente è positiva per patologia oncologica, la probabilità che una lesione solitaria del bacino sia di natura metastatica è alta, ed in alcuni casi la biopsia può non essere necessaria ed il paziente indirizzato direttamente al trattamento.

Nel caso l'anamnesi sia negativa, diventa assolutamente necessario un approfondimento diagnostico tramite biopsia ed analisi istologica. In letteratura è riportato come la probabilità di una lesione metastatica sia elevata anche in assenza di una storia clinica oncologica in pazienti di età superiore ai 40 anni²⁵.

La metodica di scelta è l'agobiopsia Tc-guidata al fine di raggiungere un giusto compromesso tra quantità di materiale per una diagnosi e riduzione del rischio di contaminazione del tramite bioptico²⁵⁻²⁷ (III/A).

Se l'esame istologico rivela una patologia primitiva dell'osso, il paziente viene indirizzato al relativo algoritmo di tratta-

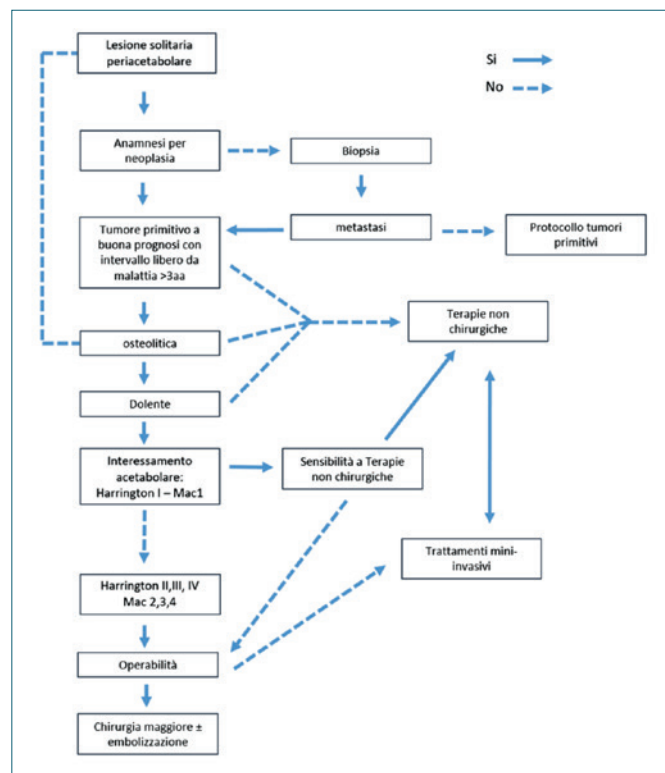


Figura 1. Flowchart di approccio al paziente con lesioni metastatiche periacetabolari.

mento. In caso ci si trovi di fronte ad una metastasi (solitaria) da carcinoma a buona prognosi (tiroide, prostata, mammella, rene a cellule chiare, colon-retto) in paziente con anamnesi negativa, oppure con un intervallo di oltre 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo, il paziente viene considerato per un possibile intervento chirurgico^{28 29} (V/A).

In caso di metastasi multiple con interessamento del bacino, è necessario rispondere ad alcune domande che indirizzano il paziente alla miglior strategia di trattamento. La chemioterapia e radioterapia rappresentano le armi principali nel controllo della malattia metastatica, mentre il ruolo della chirurgia è stato molto limitato e tuttora l'indicazione è riservata a casi selezionati con un obiettivo di trattamento risoluzione della sintomatologia nei pazienti che presentano dolore, limitazione alla deambulazione e compromissione della qualità di vita^{30 31} (IV/B).

Domanda: la lesione è osteolitica?

L'osso presenta un rimodellamento costante, frutto di un equilibrio dinamico tra attività osteoblastica ed osteoclastica. Il fatto che entrambi i tipi di cellule possono essere attivi contemporaneamente spiega come le metastasi ossee possano presentarsi come immagini osteolitiche (riassorbimento osseo), osteoblastiche (formazione ossea) o miste. Oltre la metà delle metastasi da carcinoma mammario tendono a manifestarsi con caratteri osteolitici, ma possono tipicamente presentarsi come lesioni osteoaddensanti o miste^{32 33}. Carcinomi del rene, polmone, tiroide e tratto gastrointestinale presentano frequentemente lesioni osteolitiche, mentre carcinomi della prostata presentano metastasi osteoaddensanti. In presenza di lesioni osteoaddensanti il trattamento di scelta è di tipo non chirurgico, rappresentato da chemioterapia, terapia ormonale, analgesia, protezione al carico ed eventuale radioterapia. (V/A). I bifosfonati possono essere utilizzati per ridurre eventi scheletrici correlati a metastasi ossee³⁴. In una recente meta-analisi di nove studi randomizzati e controllati su 2.806 pazienti metastasi ossee da carcinoma mammario, una terapia con bifosfonati (tra cui acido zoledronico 4 mg e pamidronato 90 mg) ha ridotto il rischio di eventi scheletrici correlati del 15%³⁵. In presenza di una lesione osteolitica si procede con la domanda successiva.

Domanda: la lesione è dolente?

Fino al 90% dei pazienti con tumore metastatico o in stadio avanzato soffrirà un dolore significativo correlato al cancro. Inoltre circa la metà o più dei pazienti con diagnosi di cancro accusano una sintomatologia di dolore osseo³⁶. Il dolore osseo metastatico è severo, progressivo, multifocale e supportato da più meccanismi patogenetici; per queste ragioni la sua gestione deve basarsi sulla terapia farmacologica sistemica (tra cui FANS, oppiacei e farmaci

adiuvanti), completata, se necessario, con forme multidisciplinari di cura aggiuntive.

Mentre il trattamento di lesioni osteolitiche multiple non dolenti è sostanzialmente il medesimo delle lesioni osteoaddensanti, diverso è lo scenario per le lesioni sintomatiche. I trattamenti per le metastasi ossee dolorose possono non solo ridurre il dolore, ma anche migliorare la qualità della vita, l'indipendenza/mobilità e ridurre la morbilità scheletrica, potenziali fratture patologiche, compressione del midollo spinale, e altri "eventi scheletrici correlati." Le strategie di trattamento comprendono analgesici sistemici, analgesici intratecali, glucocorticoidi, radiazioni (radioterapia esterna, radiofarmaci), tecniche di ablazione mininvasive, bifosfonati, agenti chemioterapici, inibitori di interazione RANK-RANKL (ad esempio, denosumab), terapie ormonali, tecniche interventistiche ed approcci chirurgici (III/A). Circa l'85-90% dei pazienti con tumore avanzato possono controllare bene il dolore con l'uso di farmaci analgesici ed adiuvanti, che di solito possono essere assunti per via orale^{37 38}. In caso di lesioni dolenti con scarso controllo della sintomatologia si procede alla domanda successiva.

Domanda: qual è il grado di interessamento acetabolare?

L'interessamento acetabolare come visto determina significativamente la tipologia dell'intervento chirurgico e la strategia ricostruttiva dei pazienti con metastasi del bacino. In caso di interessamento minore (Harrington I o MAC 1) è possibile indirizzare il paziente ad un trattamento radio-chemioterapico in caso di lesioni sensibili a terapie non chirurgiche, o si può eseguire un intervento chirurgico di cementoplastica o ricostruzione protesica con curettage della lesione e l'impiego di componenti acetabolari cementati convenzionali. (IV/A). In caso di coinvolgimento acetabolare maggiore si prosegue con la domanda successiva.

Domanda: C'è una frattura patologica in atto o imminente?

La valutazione del rischio di frattura in una metastasi del bacino è guidato dal suo aspetto e dalla sua posizione. Lesioni osteolitiche sono più a rischio di frattura rispetto alle lesioni osteoblastiche o miste. Anche le lesioni con osteolisi di tipo permeativo, nonostante un aspetto radiografico rassicurante, hanno lo stesso rischio di frattura delle osteolisi pure. Sedi anatomiche di carico come la regione periacetabolare sono particolarmente predisposte per fratture patologiche.

In presenza di frattura patologica in atto o ad alto rischio è necessario considerare il paziente come candidabile alla chirurgia^{28 39} in quanto tali fratture hanno un basso potenziale di guarigione se trattate con terapie non chirurgiche (IV/B).

Domanda: l'istotipo tumorale è radiosensibile?

La radioterapia è indicata per i tumori radiosensibili con basso rischio di frattura patologica (ad esempio, carcinoma mammario); tuttavia, può anche essere utilizzata per qualsiasi lesione metastatica (anche da tumori meno radiosensibili come quelli di origine tiroidea, prostatica e renale) per minimizzare la necessità di un intervento chirurgico^{18 40 41}. La radioterapia è molto efficace a scopo palliativo per metastasi ossee dolorose: 50-80% dei pazienti riferiscono un miglioramento nel loro dolore ed il 20-50% dei pazienti trattati riporta risoluzione completa dal dolore^{42 43}. Per questo l'irradiazione esterna è lo standard di cura a fini palliativi per i pazienti con dolore osseo localizzato (III/A). Durante la radioterapia è consigliabile evitare il carico sull'arto interessato. Ad oggi, i protocolli radioterapici maggiormente utilizzati negli Stati Uniti per il trattamento del dolore da metastasi prevedono una irradiazione complessiva da 30Gy in 10 sedute in 2 settimane^{44 45}.

Domanda: il paziente è candidabile ad una chirurgia maggiore (operabilità)?

L'intervento chirurgico è indicato nelle lesioni periacetabolari a rischio di frattura o con frattura patologica (protrusio acetabuli) e può essere indicato per i pazienti che hanno poco o nessun sollievo dal dolore e limitazione funzionale grave nonostante gli adeguati trattamenti non chirurgici (IV/B).

La letteratura è tuttavia concorde nel ritenere inappropriato un trattamento chirurgico maggiore in pazienti con condizioni cliniche scadenti o aspettativa di vita inferiore a 3-6 mesi a causa dei lunghi periodi riabilitativi e dell'alta incidenza di complicanze^{18 28 29 46}. L'indicazione terapeutica va presa collegialmente con l'oncologo di riferimento e previa valutazione dell'anestesista valutando insieme la prognosi quod vitam e il rischio operatorio. Molti pazienti con malattia metastatica non sono infatti in grado di sopravvivere o di avere una ripresa significativa da tali procedure^{47 48}. Per questi pazienti, possono essere considerati approcci meno invasivi: trattamenti palliativi mininvasivi (*Minimally Invasive Palliative Procedures or MIPPs*) (IV/B).

Chirurgia maggiore

Attualmente l'indicazione chirurgica, seppure per casi selezionati, è una opzione terapeutica considerata più di frequente rispetto al passato. Le lesioni candidate ad intervento chirurgico sono: 1) lesioni localizzate in regione periacetabolare (zona 2 di Enneking)¹⁸ caratterizzate da limitazione funzionale e da una sintomatologia acuta persistente da 1-3 mesi nonostante la limitazione del carico, la terapia analgesica e la radioterapia; fratture patologiche del femore o acetabolo (protrusio acetabuli); lesioni acetabolari a rischio di frattura; 2) lesioni che coinvolgono l'asse

di carico a livello del bacino, compromettendo l'integrità dell'anello pelvico; 3) lesioni in aree non suscettibili di ricostruzione, come ad esempio alcune lesioni del sacro e della regione iliaca nella sua porzione laterale 3) lesioni in classe 1, lesioni solitarie in tumore primitivo a buona prognosi^{1 17 49 56}.

Le opzioni chirurgiche disponibili per le lesioni metastatiche del bacino includono la resezione dell'osso con o senza ricostruzione oppure l'escissione intraliesionale associata ad adiuvanti locali (fenolo e/o cemento e/o crioterapia) e riempimento del difetto osseo con o senza fissazione interna o ricostruzione protesica^{1 17 49 53 55 56}. In considerazione della complessa anatomia del bacino, il trattamento chirurgico di escissione è preferito a quello di resezione anche qualora non sia possibile ottenere margini ampi⁴⁹, soprattutto perché le procedure chirurgiche che coinvolgono il bacino sono generalmente più complesse e invasive di quelle che coinvolgono ossa lunghe delle estremità^{1 52 53 57 58}. L'angiografia preoperatoria con embolizzazione selettiva è sempre consigliata nelle lesioni molto vascolarizzate come il carcinoma renale a cellule chiare ed il carcinoma tiroideo ed in presenza di un'ampia componente tumorale extraossea. Tale metodica risulta inoltre utile nella riduzione del sanguinamento intraoperatorio, della necessità di emotrasfusioni e del tempo chirurgico^{59 60}. L'unica vera limitazione è rappresentata dalla nefrotossicità in pazienti con fragile compenso renale e dalla presenza di una vascolarizzazione lesionale strettamente congiunta con quella di organi viscerali non altrimenti vicariati⁶¹ (IV/A).

Tipo di chirurgia in lesioni acetabolari

Quando la perdita ossea periacetabolare è minima (Harrington I o MAC1), un intervento di svuotamento intraliesionale (curettage) associato a cementazione del difetto osseo come la acetabuloplastica percutanea può essere sufficiente per ottenere il controllo locale di malattia, alleviare il dolore e ripristinare la funzione^{62 63}. In altri casi è possibile procedere ad una protesi totale dell'anca con componenti acetabolare e femorale cementate (IV/B). Qualora il tumore determini la distruzione della porzione acetabolare, il trattamento chirurgico diviene necessario e consiste nella ricostruzione dell'anca con l'impiego di un impianto protesico cementato e di speciali componenti acetabolari per ripristinare l'integrità meccanica della pelvi^{1 64}. Per rinforzare la ricostruzione del tetto acetabolare nelle lesioni tipo Harrington II/III o MAC2/3, fili o barre metalliche possono essere inseriti nell'osso sano ed immersi nel cemento secondo la metodica descritta da Harrington et al.⁶⁵. Nei casi in cui la perdita ossea periacetabolare sia massiva, coinvolgendo anche la regione iliaca o ischio-pubica, è necessario ricorrere a tecniche ricostruttive

più complesse con l'utilizzo di anelli di rinforzo acetabolare^{17 66 67} e componenti acetabolari cementate a ritenzione totale o a doppia motilità, protesi modulari, protesi *ice cream cone*, innesti allogenici compositi⁶⁴, le protesi a sella (utilizzate sempre più raramente)^{1 52}, o interventi di coartazione ileo-femorale⁶⁸ (IV/B).

Chirurgia in lesioni che non interessano la porzione acetabolare

Le lesioni che non interessano la porzione acetabolare possono essere trattate chirurgicamente senza la necessità di una ricostruzione. Gran parte dell'ileo può essere resecato senza influenzare in maniera significativa l'asse di carico del bacino qualora venga mantenuta la continuità dell'anello pelvico^{1 69-71}. Lesioni che coinvolgono la porzione anteriore della pelvi (regione ischiatica, pubica o sinfisi) possono essere trattate chirurgicamente con un intervento di resezione senza ricostruzione, con buoni risultati funzionali^{1 69 71} (IV/A).

Trattamenti non chirurgici mini invasivi (*Minimally Invasive Palliative Procedures or MIPPs*)

In questa categoria si fa riferimento a diverse tecniche basate sull'uso di metodiche percutanee guidate dall'imaging per raggiungere la lesione neoplastica e determinare una ablazione termica o mediante sostanze. Come si rileva dall'algoritmo, questi trattamenti percutanei dovrebbe essere considerati se il paziente ha un dolore non controllabile da analgesici narcotici o non risponde alle terapie precedentemente applicate e non può beneficiare di una resezione chirurgica a causa di malattia avanzata e scadenti condizioni generali (III/B). Le metodiche utilizzate e descritte in letteratura⁷²⁻⁸¹ sono:

- ablazione a radiofrequenza (RFA) +/- cementoplastica;
- ablazione a microonde (MWA) +/- cementoplastica;
- cementoplastica percutanea;
- applicazione locale di etanolo;
- termoterapia interstiziale indotta da laser (LITT);
- crioablazione;
- elettrochemioterapia (ECT);
- elettroporazione.

Ogni metodica presenta specifiche indicazioni e limitazioni, per cui è difficile definire quale sia la più efficace e sicura procedura a livello del bacino. Cascella et al.⁸² hanno recentemente pubblicato una review che schematizza in modo efficace i vari trattamenti MIPPs. Questi trattamenti sono inoltre considerati come prima

scelta nelle recidive pelviche dopo resezione di tumore del colon-retto.

Da pochi anni è inoltre disponibile una nuova metodica non invasiva chiamata "Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound" (MRgFUS). Si tratta di una tecnica del tutto non invasiva che consente di eseguire l'ablazione termica localizzata del tessuto intracorporeo focalizzando l'energia acustica in modo specifico al volume bersaglio⁸³. La MRgFUS ha dimostrato di essere un trattamento palliativo efficace a lungo termine in pazienti selezionati con metastasi ossee dolorose^{84 85}.

Domanda: il paziente risponde alle terapie?

In alcuni casi si verifica un incremento numerico e dimensionale delle lesioni ossee, ed alcuni pazienti non avvertono alcun sollievo dal dolore. Se non è stato effettuato alcun trattamento radiante, vi è primariamente l'indicazione ad una radioterapia palliativa, mentre i pazienti che hanno dolore ricorrente in un sito precedentemente irradiato non possono beneficiare di un'ulteriore radioterapia secondaria per la limitata tolleranza del tessuto sano circostante. In alternativa occorre considerare le metodiche MIPPs, efficaci anche per il trattamento di metastasi dolorose o recidive locali di malattia.

In rari casi occorre rivalutare l'opzione chirurgica di escissione e ricostruzione protesica come soluzione definitiva per fornire sollievo dal dolore qualora non responsivo al trattamento narcotico o ricorrere ad una chirurgia escissionale senza ricostruzione nei pazienti allettati con dolore a riposo ed in pazienti che non sono clinicamente in grado di tollerare una importante chirurgia ricostruttiva pelvica. Altri motivi per rivalutare l'opzione chirurgica sono la progressione locale della malattia nonostante i trattamenti e le complicazioni ed i fallimenti delle terapie non chirurgiche.

Conclusioni

Le metastasi ossee del bacino sono un argomento di sempre maggior rilievo clinico e di incidenza crescente nel campo dell'ortopedia oncologica. Il percorso di trattamento per una lesione sintomatica è complesso e richiede la valutazione di diversi fattori biologici e meccanici, tra cui l'estensione della lesione e la sua posizione, la stabilità strutturale dell'acetabolo, la sensibilità alle terapie non chirurgiche, l'aspettativa di vita e molti altri. La gestione può essere non chirurgica, interventistica, o chirurgica. La combinazione di trattamenti locali e sistemici (terapie non chirurgiche, radioterapia, embolizzazione arteriosa selettiva e/o chemioterapia) rappresentano l'atteggiamento terapeutico più idoneo per un ottenere un buon risultato funzionale, un miglioramento della qualità di vita ed un controllo oncologico della malattia relativamente lungo.

La chirurgia ha indicazioni limitate, anche se in progressivo aumento in relazione all'aumentata sopravvivenza di questi pazienti, con l'obiettivo di migliorare il risultato funzionale e la qualità di vita nel paziente neoplastico con metastasi al bacino. Il presente algoritmo è stato ideato e realizzato per semplificare il lavoro di squadra del team multidisciplinare nel trattamento delle metastasi ossee del bacino. La ricerca è attualmente orientata sui fattori coinvolti nella cancerogenesi e nello sviluppo metastatico, con lo scopo di valutare nuove terapie mirate.

Bibliografia

- 1 Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, et al. *Surgical therapy of bone metastases*. Semin Oncol 2007;34:206-14.
- 2 Coleman RE. *Metastatic bone disease: clinical features, patho- physiology and treatment strategies*. Cancer Treat Rev 2001;27:165-76.
- 3 Virk MS, Lieberman JR. *Tumor metastasis to bone*. Arthritis Res Ther 2007;9:S5.
- 4 Harrington KD. *Metastatic disease of the spine*. J Bone Joint Surg Am 1986;68:1110-5.
- 5 American Cancer Society. *Leading sites of new cancer cases and deaths-2006 estimates*.
- 6 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- 7 Aaron AD. *Treatment of metastatic adenocarcinoma of the pelvis and the extremities*. J Bone Joint Surg Am 1997;79:917-32.
- 8 Bauer HC. *Controversies in the surgical management of skeletal metastases*. J Bone Joint Surg Br 2005;87:608-17.
- 9 Picci P, Manfrini M, Fabbri N, et al. *Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions* Berlin: Springer 2014.
- 10 Piccioli A, et al. *Il trattamento delle metastasi dello scheletro appendicolare (The management of metastases of the appendicular skeleton)*. GIOT 2014;40:1-12.
- 11 CeVEAS. *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena*. 2000.
- 12 Santini D. *Linee Guida AIOM 2010. Trattamento delle metastasi ossee*. 2010
- 13 Bartolozzi P, Piccioli A, Romanini E. *Linee guida SIOT basate su evidenze*. GIOT 2011;37:2-3.
- 14 Cartabellotta N. *Standard internazionali per la produzione delle linee guida*. GIOT 2016;42:376-83.
- 15 Müller DA, Capanna R. *The surgical treatment of pelvic bone metastases*. Adv in Orthop Volume 2015, Article ID 525363 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/525363>
- 16 Enneking WF, Dunham WK. *Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone*. J Bone Joint Surg 1978;60A:734-46.
- 17 Harrington KD. *The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease*. J Bone Joint Surg Am 1981;4:653-64.
- 18 Issack PS, Kotwal SY, Lane JM. *Management of metastatic bone disease of the acetabulum*. J Am Acad Orthop Surg 2013;21:685-95.
- 19 Piccioli A, et al. *Documento SIOT sul trattamento delle metastasi ossee. Revisione Linee Guida SIOT sulle metastasi vertebrali*. GIOT 2012;38:177-87.
- 20 Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. *Skeletal metastases of unknown origin: a prospective study of a diagnostic strategy*. J Bone Joint Surg Am 1993;75:1276-81.
- 21 Hsieh MS, Tsai MD, Yeh YD. *Three-dimensional hip morphology analysis using CT transverse sections to automate diagnoses and surgery managements*. Comput Biol Med 2005;35:347-71.
- 22 Cimerman M, Kristan A. *Preoperative planning in pelvic and acetabular surgery: the value of advanced computerised planning modules*. Injury 2007;38:442-9.
- 23 Schwab JH, Boland PJ. *Metastatic disease about the hip*. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, eds. *The Adult Hip*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins 2007, vol 1, pp. 559-571.
- 24 Böhm P, Huber J. *The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs*. J Bone Joint Surg Br 2002;84:521-9.
- 25 Weber KL. *Evaluation of the adult patient (aged > 40 years) with a destructive bone lesion*. J Am Acad Orthop Surg 2010;18:169-79.
- 26 Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA; Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *The hazards of the biopsy, revisited*. J Bone Joint Surg Am 1996;78:656-63.
- 27 Mavrogenis AF, Angelini A, Errani C, et al. *How should musculoskeletal biopsies be performed?* Orthopedics 2014;37:585-8.
- 28 Capanna R, Campanacci DA. *The treatment of metastasis in appendicular skeleton*. J Bone Joint Surg Br 2001;83:471-81.
- 29 Muller DA, Capanna R. *The surgical treatment of pelvic bone metastases*. Adv Orthop 2015;2015:525363.
- 30 Rechl H, Mittelmeier W, Plotz W, et al. *Surgical management of pelvic metastases*. Orthopade 1998;27:287-93.
- 31 Rhodes ML, Yu Ming K, RSLG. *An application of computer graphics and networks to anatomic model and prosthesis manufacturing*. IEEE CG&A 1987;7:12-25.
- 32 Papachristou DJ, Basdra EK, Papavassiliou AG. *Bone metastases: molecular mechanisms and novel therapeutic interventions*. Med Res Rev 2012;32:611-36.
- 33 Yoneda T, Sasaki A, Mundy GR. *Osteolytic bone metastasis in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 1994;32:73-84.
- 34 Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. *Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study*. Anticancer Res 1999;19(4C):3383-92.
- 35 Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD003474.

- 36 Smith HS. *Painful osseous metastases*. Pain Physician 2011;14:E373-403.
- 37 Chambers WA. *Nerve blocks in palliative care*. Br J Anaesth 2008;101:95-100.
- 38 Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. Pain 1995;63:65-76.
- 39 Bickels J, Dadia S, Lidar Z. *Surgical management of metastatic bone disease*. J Bone Joint Surg Am 2009;91:1503-16.
- 40 Coleman RE. *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. Clin Cancer Res 2006;12:6243s-9s.
- 41 Selvaggi G, Scagliotti GV. *Management of bone metastases in cancer: a review*. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:365-78.
- 42 Bates T. *A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:217-21.
- 43 Maher EJ. *The use of palliative radiotherapy in the management of breast cancer*. Eur J Cancer 1992;28:706-10.
- 44 Ben-Josef E, Shamsa F, Williams AO, et al. *Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:915-21.
- 45 Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. *Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases*. J Natl Cancer Inst 2005;97:798-804.
- 46 Jacofsky DJ, Papagelopoulos PJ, Sim FH. *Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease*. Clin Orthop Relat Res 2003;415:S14-8.
- 47 Brown HK, Healey JH. *Pathologic pelvis fractures and acetabular reconstruction in metastatic disease*. In: Tile M, Helfet DL, Kellam JF, eds. *Fractures of the pelvis and acetabulum*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins 2003, pp.795-806.
- 48 Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, et al. *Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease*. J Bone Joint Surg Am 2000;82:642-51.
- 49 Enneking WF. *Metastatic carcinoma (418 cases)*. In: Enneking WF, ed. *Musculoskeletal tumor surgery*. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone 1983.
- 50 Gainor BJ, Buchert P. *Fracture healing in metastatic bone disease*. Clin Orthop Relat Res 1983;178:297-302.
- 51 Healey JH, Brown HK. *Complications of bone metastases: surgical management*. Cancer 2000;88:2940-51.
- 52 Lackman RD, Torbert JT, Hosalkar HS, et al. *Treatment of metastases to the extremities and pelvis*. Oper Tech Orthop 2005;14:288-95.
- 53 Ogilvie CM, Fox EJ, Lackman RD. *Current surgical management of bone metastases in the extremities and pelvis*. Semin Oncol 2008;35:118-28.
- 54 Ruggieri P, Mavrogenis AF, Angelini A, et al. *Metastases of the pelvis: does resection improve survival?* Orthopedics 2011;34:e236-44.
- 55 Satcher RL Jr, O'Donnell RJ, Johnston JO. *Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum*. Clin Orthop 2003;409:209-17.
- 56 Vena V, Hsu J, Rosier RN, et al. *Pelvic reconstruction for severe periacetabular metastatic disease*. Clin Orthop 1999;362:171-80.
- 57 Bading S, Mössinger E, Baus S, et al. *Surgical treatment of osseous metastases of the pelvis*. Unfallchirurg 2004;107:420-8.
- 58 Holz U. *General principles and technics of osteosynthesis in pathological fractures*. Zentralbl Chir 1990;115:657-64.
- 59 Sun S, Lang EV. *Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization*. J Vasc Interv Radiol 1998;9:263-9.
- 60 Wirbel RJ, Roth R, Schulte M, et al. *Preoperative embolization in spinal and pelvic metastases*. J Orthop Sci 2005;10:253-7.
- 61 Rossi G, Mavrogenis AF, Casadei R, et al. *Embolisation of bone metastases from renal cancer*. Radiol Med 2013;118:291-302.
- 62 Harty JA, Brennan D, Eustace S, et al. *Percutaneous cementoplasty of acetabular bony metastasis*. Surgeon 2003;1:48-50.
- 63 Scaramuzza L, Maccauro G, Rossi B, et al. *Quality of life in patients following percutaneous PMMA acetabuloplasty for acetabular metastasis due to carcinoma*. Acta Orthop Belg 2009;75:484-9.
- 64 Delloye C, Banse X, Brichard B, et al. *Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:579-87.
- 65 Harrington KD. *Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions*. Clin Orthop 1995;312:136-47.
- 66 Hoell S, Dedy N, Gosheger G, et al. *The Burch-Schneider cage for reconstruction after metastatic destruction of the acetabulum: outcome and complications*. Arch Orthop Trauma Surg 2012;132:405-10.
- 67 Levine AM, Aboulafla AJ. *Pathologic fractures*. In: Browner BD, Levine AM, Jupiter JB, Trafton PG, Krettek C, eds. *Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction*. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier 2008, pp. 453-512.
- 68 Pant R, Moreau P, Ilyas I, et al. *Pelvic limb-salvage surgery for malignant tumors*. Int Orthop 2001;24:311-5.
- 69 Angelini A, Calabrò T, Pala E, et al. *Resection and reconstruction of pelvic bone tumors*. Orthopedics 2015;38:87-93.
- 70 Wunder JS, Ferguson PC, Griffin AM, et al. *Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results*. Clin Orthop Relat Res 2003;415S:187-97.
- 71 Yasko AW, Rutledge J, Lewis VO, et al. *Disease- and recurrence-free survival after surgical resection of solitary bone metastases of the pelvis*. Clin Orthop Relat Res 2007;459:128-32.
- 72 Anchala PR, Irving WD, Hillen TJ, et al. *Treatment of metastatic spinal lesions with a navigational bipolar radiofrequency ablation device: a multicenter retrospective study*. Pain Physician 2014;17:317-27.
- 73 Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, et al. *Microwave tumors*

- ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences. *Int J Surg* 2008;6:S65-9.
- ⁷⁴ Castaneda Rodriguez WR, Callstrom MR. *Effective pain palliation and prevention of fracture for axial-loading skeletal metastases using combined cryoablation and cementoplasty*. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011;14:160-9.
- ⁷⁵ Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. *Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study*. *J Clin Oncol* 2004;22:300-6.
- ⁷⁶ Hillen TJ, Anchala P, Friedman MV, et al. *Treatment of metastatic posterior vertebral body osseous tumors by using a targeted bipolar radiofrequency ablation device: technical note*. *Radiology* 2014;273:261-7.
- ⁷⁷ Lane MD, Le HB, Lee S, et al. *Combination radiofrequency ablation and cementoplasty for palliative treatment of painful neoplastic bone metastasis: experience with 53 treated lesions in 36 patients*. *Skelet Radiol* 2011;40:25-32.
- ⁷⁸ Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, et al. *Modern palliative treatments for metastatic bone disease: awareness of advantages, disadvantages, and guidance*. *Clin J Pain* 2016;32:337-50.
- ⁷⁹ Pusceddu C, Sotgia B, Fele RM, et al. *Combined microwave ablation and cementoplasty in patients with painful bone metastases at high risk of fracture*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:74-80.
- ⁸⁰ Rosenthal D, Callstrom MR. *Critical review and state of the art in interventional oncology: benign and metastatic disease involving bone*. *Radiology* 2012;262:765-80.
- ⁸¹ Toyota N, Naito A, Kakizawa H, et al. *Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: initial experience*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:578-83.
- ⁸² Cascella M, Muzio MR, Viscardi D, et al. *Features and role of minimally invasive palliative procedures for pain management in malignant pelvic diseases: a review*. *Am J Hosp Palliat Care* 2016 Mar 2 [Epub ahead of print].
- ⁸³ Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, et al. *Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles*. *Radiology* 2011;259:39-56.
- ⁸⁴ Joo B, Park MS, Lee SH, et al. *Pain palliation in patients with bone metastases using magnetic resonance-guided focused ultrasound with conformal bone system: a preliminary report*. *Yonsei Med J* 2015;56:503-9.
- ⁸⁵ Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. *Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study*. *Ann Surg Oncol* 2009;16:140-6.

Andrea Piccioli, Centro Oncologico di Palazzo Baleani, Azienda Policlinico Umberto I, Roma; Rodolfo Capanna, UO Ortopedia e Traumatologia II Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; Pietro Ruggieri, Clinica Ortopedica Università di Padova, UOC di Ortopedia ed Oncologia Ortopedica; Raimondo Piana, SC Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; Domenico Andrea Campanacci, Centro Traumatologico Ortopedico, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi; Alberto Di Martino, UOC di Ortopedia e Traumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma; Primo Andrea Daolio, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; Andrea Angelini, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; Giulio Maccauro, Struttura Complessa di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Maria Silvia Spinelli, Ospedale Fatebenefratelli "San Giovanni Calibita" Isola Tiberina, Roma; Michele Boffano, SC Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; Elena Marini, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; Daniel A. Müller, Department of Orthopedic Surgery, Balgrist University Hospital, 8008 Zurich, Switzerland; Giulia Trovarelli, Clinica Ortopedica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; Eduardo Ortiz Cruz, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain; Michele Attilio Rosa, Università degli Studi di Messina, Scuola di Specializzazione di Ortopedia e Traumatologia; Emilio Romanini, G.L.O.B.E., Roma

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.